



HAL
open science

Toxicité de la chimiothérapie d'induction par docétaxel, platine, 5-fluorouracile (TPF) pour les cancers des voies aérodigestives supérieures localement évolués en routine clinique : importance du statut nutritionnel

M. Bernadach, M. Lapeyre, A.F. Dillies, J. Miroir, J. Moreau, F. Kwiatkowski, N. Pham-Dang, N. Saroul, X. Durando, J. Biau

► To cite this version:

M. Bernadach, M. Lapeyre, A.F. Dillies, J. Miroir, J. Moreau, et al.. Toxicité de la chimiothérapie d'induction par docétaxel, platine, 5-fluorouracile (TPF) pour les cancers des voies aérodigestives supérieures localement évolués en routine clinique : importance du statut nutritionnel. *Cancer/Radiothérapie*, 2019, 23 (4), pp.273-280. 10.1016/j.canrad.2018.08.003 . hal-02350872

HAL Id: hal-02350872

<https://hal.science/hal-02350872v1>

Submitted on 25 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Toxicité de la chimiothérapie d'induction par docetaxel, platine, 5-fluorouracile (TPF) dans les cancers des voies aérodigestives supérieures localement évolués en routine clinique : importance du statut nutritionnel

Toxicity of docetaxel, platine, 5-fluorouracil- based induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer: the importance of nutritional status

M. Bernadach^a, M. Lapeyre^b, A.F. Dillies^a, J. Miroir^b, J. Moreau^b, F Kwiatkowski^d, N. Pham-Dang^c, N. Saroul^d, X. Durando^{ef}, J. Biau^{bf}

^a Département d'oncologie médicale, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63 011 Clermont-Ferrand, France

^b Département de radiothérapie, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63 011 Clermont-Ferrand, France

^c Service de chirurgie maxillo-faciale, CHU Estaing, place Lucie Aubrac, 63 000 Clermont-Ferrand, France

^d Service d'ORL, CHU Gabriel Montpied, 58 rue Montalembert, 63 000 Clermont-Ferrand, France

^e Division de recherche clinique, Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63 011 Clermont-Ferrand, France

^f Université Clermont Auvergne, INSERM, U1240 IMoST, 63000 Clermont Ferrand, France.

Auteur correspondant : Julian Biau
Département de radiothérapie, Centre Jean Perrin,
58 rue Montalembert, 63 011 Clermont-Ferrand
Tel : 04 73 24 81 42 Fax : 04 73 27 80 29
Adresse e-mail : julian.biau@clermont.unicancer.fr

Titre court : Toxicité du TPF dans les cancers des VADS

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt en lieu avec ce manuscrit.

RESUME

Objectif de l'étude : L'objectif de l'étude était de rechercher des facteurs prédictifs de toxicité de la chimiothérapie d'induction par docetaxel, platine, 5-fluoro-uracile (TPF) dans les cancers localement évolués des voies aéro-digestives supérieures.

Patients et Méthodes

De juillet 2009 à mars 2015, 57 patients traités consécutivement par TPF ont été inclus rétrospectivement. Quarante-sept patients (83%) étaient des hommes ; l'âge médian était de 56 ans [40-71]. Trente-huit (67%) patients étaient traités pour un cancer inopérable (très symptomatique et/ou forte charge tumorale) et 19 (33%) en préservation laryngée. Il y avait 47% cancers de stade IVa, 32% de stade III et 21% de stade IVb. Au moment du diagnostic, il y avait 53% de poids stables, 28% d'amaigrissements de grade 1, 17% de grade 2 et 2% de grade 3.

Résultats

Quarante-sept pourcents des patients étaient en situation de réponse partielle après le TPF, 28% de réponse complète, 7% de stabilité, 2% de progression et 2% de réponse discordante. La possibilité d'alimentation orale sans sonde était prédictive d'une meilleure réponse ($p = 0,02$). Trente-neuf pourcents des patients ont pris du poids pendant le TPF, 35% étaient stables et 26% en perte de poids. Six (10,5%) patients sont décédés au cours du TPF, quatre de neutropénie fébrile, un de pneumopathie et un de cause inconnue. L'âge de plus de 57 ans était associé à un risque plus élevé d'anémie et de thrombopénie de grade ≥ 3 . Il existait un risque plus important d'infection de grade ≥ 3 en cas de perte de poids au moment du diagnostic ($p = 0,035$) et d'alimentation entérale ($p=0,05$). Il existait un risque plus important de neutropénie de grade ≥ 3 en cas de perte de poids pendant le TPF ($p = 0,03$).

Conclusion

La chimiothérapie d'induction par TPF présente une importante efficacité anti-tumorale (75% de réponse objective) mais une importante morbidité avec 10,5% de décès iatrogéniques dans notre population très symptomatique avec une charge tumorale très importante. Le statut nutritionnel est un facteur important à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

Mots-clés : Cancers des voies aérodigestives supérieures ; chimiothérapie d'induction ; TPF ; toxicité ; statut nutritionnel

SUMMARY

Purpose

The objective of this study was to identify predictive factors of toxicity of docetaxel, platin, 5-Fluorouracil (TPF) induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers.

Patients and methods

From July 2009 to March 2015, 57 patients treated consecutively with TPF were included retrospectively. There were 47 (83%) males, the median age was 56 years [40-71]. Thirty-eight (67%) patients were treated for inoperable cancer (highly symptomatic and/or high tumor burden) and 19 (33%) were treated for laryngeal preservation. There were 47% stage IVa, 32% stage III and 21% stage IVb. At diagnosis, there were 53% stable weight, 28% grade 1 weight loss, 17% grade 2 weight loss and 2% grade 3 weight loss.

Results

Forty-seven percent of patients were in partial response after TPF, 28% in complete response, 7% stable, 2% progressing and 2% discordant response. The possibility of oral feeding without a feeding tube was predictive of a better response ($p=0.02$). 39% of patients increased weight during TPF, 35% were stable, 18% in grade 1 weight loss, 6% in grade 2 and 2% in grade 3. Six (10.5%) of the patients died during TPF: 4 febrile neutropenia, one pneumopathy and 1 unknown cause. Age 57 years and older was associated with a higher risk of grade ≥ 3 anemia and thrombocytopenia. There was a higher risk of grade ≥ 3 infection for weight loss at diagnosis ($p=0.04$) and feeding tube ($p=0.05$). There was a higher risk of grade ≥ 3 neutropenia for weight loss during TPF ($p=0.03$).

Conclusion

Induction chemotherapy by TPF has an important anti-tumor efficacy (75.5% objective response) but an important morbidity with 10% toxic deaths in our very symptomatic population with a very important tumor burden. Age and nutritional status are important factors to consider.

Key-words: Head and neck cancer; induction chemotherapy; TPF; toxicity; nutritional status

Introduction

Les cancers des voies aérodigestives supérieures sont au cinquième rang de la mortalité par cancer en France [1]. La majorité de ces cancers sont diagnostiqués alors qu'ils sont localement évolués. Jusqu'au début des années 1980, les traitements locaux (chirurgie et/ou radiothérapie) étaient les composants clés du traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures localement évolués [2–4] avec un risque important de rechute locale ou à distance et un fort taux de morbidité [5,6]. Pour améliorer les taux de guérison et les résultats fonctionnels, la chimiothérapie a été intégrée dans différentes stratégies qui incluent la chimioradiothérapie concomitante, la chimiothérapie d'induction et la combinaison d'une chimiothérapie d'induction et d'une chimioradiothérapie concomitante [1]. Ces stratégies ont été appliquées chez des patients avec des cancers non opérables [7–18] et chez ceux atteints d'une maladie résécable à qui une préservation d'organe était proposée [15,19–24].

La chimiothérapie d'induction associant cisplatine-5-fluoro-uracile (PF) suivie d'une radiothérapie a été initialement validée dans une optique de préservation d'organe, pour des tumeurs laryngées localement avancées opérables mais nécessitant une laryngectomie totale [24,25]. En 2006, l'essai du **Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou** (GORTEC) 2000-01 [26,27] a montré la supériorité de l'association docétaxel-cisplatine-5-fluoro-uracile (TPF) sur le schéma PF en induction dans la prise en charge de ces tumeurs laryngées éligibles à une stratégie de préservation d'organe. Concernant les cancers des voies aérodigestives supérieures localement évolués inopérables, le traitement standard est la chimioradiothérapie concomitante. En effet, la *Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer* (MACH-NC) [17] a mis en évidence une diminution significative du risque de décès avec une chimioradiothérapie concomitante en comparaison avec le traitement local de référence seul ou précédé d'une chimiothérapie

d'induction de type cisplatine-5-fluoro-uracile (PF). Par la suite, plusieurs études [14,15,18,28,29] ont comparé le TPF au PF en induction et ont permis de montrer sa supériorité. Ainsi, la chimiothérapie d'induction par TPF, déjà utilisée dans les stratégies de préservation laryngée, a été étendue pour l'ensemble des cancers des voies aérodigestives supérieures localement localement évolués, inopérables, dont la tumeur (stade T3 - T4) ou l'extension ganglionnaire (stade N2c - N3) était importante et donc majorait le risque de micro-métastases, sans preuve formelle de sa supériorité ou non-infériorité par rapport à la chimioradiothérapie concomitante standard.

Actuellement, la chimiothérapie d'induction par TPF, pour les cancers des voies aérodigestives supérieures localement localement évolués, est remise en question par plusieurs études [30–35], dont l'essai du GORTEC 2007-02, qui n'ont pas retrouvé de bénéfice à la réalisation d'une induction suivie d'une chimioradiothérapie concomitante par rapport à une chimioradiothérapie concomitante exclusive. La chimiothérapie d'induction reste donc une option pour certains patients mais ne constitue pas le traitement standard de ce type de tumeurs et sa place dans l'arsenal thérapeutique reste à définir [36,37].

La chimiothérapie d'induction est responsable d'une toxicité hématologique, rénale, cutanéomuqueuse et digestive sévère avec des risques de décès variant de 0 à 6,7% [14,30–33,38]. Les patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures localement sont souvent fragiles et atteints de nombreuses maladies associées du fait des facteurs de risque comme l'alcool et/ou le tabac. De plus, 20 à 30% des patients commençant une chimiothérapie d'induction ne reçoivent pas la totalité de la radiothérapie +/- chimiothérapie concomitante [14,39,40]. Ces éléments peuvent expliquer l'absence de bénéfice du traitement d'induction des dernières études [31–33,35,38,41]. Ainsi, cette stratégie de traitement montrerait peut-être de meilleurs résultats chez des patients mieux sélectionnés. Actuellement,

aucun critère consensuel ne permet de sélectionner ces patients et le choix est le plus souvent multifactoriel : symptomatologie, stade tumoral, état général, antécédents, etc.

Les objectifs de ce travail étaient d'analyser rétrospectivement les résultats et de rechercher des facteurs prédictifs de toxicité chez les patients pris en charge par une chimiothérapie d'induction par TPF en routine clinique.

Patients et méthodes

Entre juillet 2009 et mars 2015, les dossiers de 57 patients pris en charge consécutivement par une chimiothérapie d'induction par TPF ont été analysés. Trente-huit (66,7%) étaient atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures localement évolué inopérable et 19 (33,3%) se sont vus proposer une stratégie de préservation laryngée.

Les caractéristiques épidémiologiques et tumorales sont résumées dans le Tableau 1. Il y avait 47 (83%) hommes et 10 (17%) femmes. L'âge médian était de 56 ans [40-71]. Cinquante-quatre (95%) patients avaient un état général se stade selon l'OMS 0 ou 1. Quarante-cinq (79%) patients avaient un antécédent d'intoxication éthylo-tabagique. La localisation tumorale la plus fréquente était le larynx, soit 47% des cas. Il s'agissait de carcinome épidermoïdes dans 90% des cas. Toutes les tumeurs étaient localement évoluées, 47% de stade IVa, 32% de stade III et 21% de stade IVb.

La perte de poids médiane au moment du diagnostic était de 3,6% [0 – 22,8]. Il y avait 53% de poids stables, 28% d'amaigrissements de grade 1, 17% de grade 2 et 2% de grade 3. Une valeur d'albumine avant la première cure était disponible pour 36 patients (63%). L'albuminémie médiane était de 37,9g/L.

Les patients souffrant d'une dysphagie de grade ≥ 3 au moment du diagnostic (n=17 ; 30%) ou en cours de chimiothérapie d'induction (n=3 ; 5%) ont eu la mise en place d'une alimentation entérale (sonde naso-gastrique [SNG] ou gastrostomie d'alimentation).

La chimiothérapie d'induction était classiquement du docétaxel à la dose de 75mg/m² à j1, du cisplatine à la dose de 75mg/m² à j1 et du 5-fluoro-uracile à la dose de 750mg/m² en perfusion continue de j1 à j5 tous les 21 jours. Au cours de la chimiothérapie d'induction par TPF, une hydratation, d'au moins deux litres de sérum physiologique et un litre de bionolyte pendant 24 heures, était administrée par voie intraveineuse. Le protocole antiémétique associait aprépitant (anti-NK1), corticoïdes, ondansétron (anti-5HT3) et anti-D2. Des facteurs

de croissance granulocytaire étaient prescrits en prophylaxie primaire [42,43]. Une prémédication par méthylprednisolone 50mg, deux fois par jour, était donnée la veille, le jour et le lendemain du docétaxel afin de prévenir les réactions d'hypersensibilité, les effets indésirables cutanés et les syndromes rétentionnels.

Les modalités de réalisation de la chimiothérapie d'induction par TPF sont présentées dans le Tableau 2. Trente-et-un patients (54%) ont reçu l'intégralité de la chimiothérapie d'induction par TPF telle qu'initialement prévue (sans report, annulation ou diminution des doses).

Sur les 38 patients (67%) atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures localement jugé inopérable initialement, deux ont finalement été opérés après la chimiothérapie d'induction (5%), 32 patients ont reçu une chimioradiothérapie concomitante (84%), un une radiothérapie exclusive (3%) et 3 patients sont décédés au cours de la chimiothérapie d'induction (8%) (cf paragraphe *Toxicité* ci-après). Les protocoles de chimiothérapie potentialisatrice étaient soit du carboplatine hebdomadaire AUC (*area Under Curve*) 1,5 pour 19 patients (59%), soit du cisplatine hebdomadaire à la dose de 40mg/m² pour 11 patients (34%), soit du cetuximab à la dose de 250mg/m² hebdomadaire après une dose de charge de 400mg/m² pour deux patients (6%).

Sur les 19 patients recevant une chimiothérapie d'induction pour un cancer du pharyngo-larynx en préservation laryngée (33%), 15 patients (79%) ont suivi une radiothérapie, un (5%) a eu une chirurgie de rattrapage suivie d'une radiothérapie adjuvante devant une réponse jugée insuffisante et trois (16%) sont décédés au cours de la chimiothérapie d'induction par TPF (cf paragraphe *Toxicité* ci-après).

La radiothérapie a délivré des doses dans la tumeur initiale ou le lit tumoral de 60 et 66Gy pour les deux patients opérés et de 70Gy par fraction de 2Gy à 2,12Gy, en technique conformationnelle (24%) ou avec modulation d'intensité (76%).

Les modalités de réalisation du traitement suivant la chimiothérapie d'induction par TPF sont présentées dans le Tableau 2. 50% des patients chez qui une chimiothérapie concomitante était prévue ne l'ont pas reçu dans son intégralité.

Concernant l'intégralité du traitement, 14 patient (25%) ont reçu le traitement tel

Les effets indésirables aigus hématologiques et non hématologiques survenus au cours de la chimiothérapie d'induction ou de la radiothérapie étaient évalués selon la *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) version 4.0.

Les réponses obtenues après les trois cures de TPF puis deux à trois mois après la fin de la radiothérapie ont aussi été renseignées. La réponse tumorale était évaluée cliniquement par endoscopie et/ou par imagerie scanographique selon les critères *Response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) 1.1. Les patients bénéficiant d'une stratégie de préservation ont été évalués par endoscopie et imagerie après deux cures, les autres étaient essentiellement évalués par examen clinique (avec nasofibroscopie) et scanographie après trois cures. Les réponses englobaient celles complètes et celles partielles, et les échecs thérapeutiques les progressions et les absences de réponse, afin d'augmenter la puissance des analyses.

Les caractéristiques initiales des patients et des tumeurs ainsi que les modalités de la chimiothérapie ont été analysées à la recherche de facteurs prédictifs de toxicité. L'impact prédictif de toxicité des facteurs étudiés a été évalué selon la méthode de Cox (modèle pas à pas descendant). Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme significative. Le test du Chi² de Pearson a été utilisé pour étudier le lien entre les variables qualitatives. Les calculs statistiques ont été réalisés grâce au logiciel Sem [44].

La survie était définie comme le temps écoulé entre la date du diagnostic et celle du décès, quelle qu'en soit la cause, ou celle des dernières nouvelles pour les patients vivants aux dernières nouvelles (données censurées). La survie sans événements était calculée à partir de la date de diagnostic et la date de progression, rechute locale, régionale ou à distance, décès,

ou de dernières nouvelles en l'absence d'événements (données censurées). Les survies ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

Les taux de réponse obtenus après chimiothérapie d'induction par TPF, puis deux à trois mois après la fin de la radiothérapie et les taux de rechute au cours du suivi sont regroupés dans le Tableau 3.

Quarante-sept pourcents des patients étaient en situation de réponse partielle après la chimiothérapie d'induction, 28% de réponse complète, 7% de maladie stable, 2% de progression et 2% de réponse discordante sur la tumeur primitive et sur les adénopathies. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le nombre de cures reçues et le type de réponse tumorale.

Le seul facteur prédictif d'une meilleure réponse (réponse complète ou partielle contre stabilité ou progression) était la possibilité d'alimentation orale sans sonde d'alimentation ($p = 0,02$). Le stade tumoral, la localisation, l'âge, l'indication de préservation et les différentes maladies associées du patient n'étaient pas statistiquement significatifs. L'alimentation par voie orale était impossible pour 30% des patients au moment du diagnostic et pour 16% en fin de chimiothérapie d'induction ($p = 0,0082$). Trente-neuf pourcents des patients ont pris du poids pendant la chimiothérapie d'induction par TPF, 35% sont restés stables, 18% ont eu une perte de poids de grade 1, 6% une perte de poids de grade 2 et 2% une perte de poids de grade 3.

Après un suivi médian de 22 mois, 18% des cancers ont rechuté : 24% localement, 32% localement et dans les ganglions, 19% dans les ganglions, 10% sous forme de métastases et 5% localement et sous forme de métastases. Quarante et un pourcent des patients ($n = 21$) sont décédés, dont un en raison d'une progression locale et ganglionnaire en cours de radiothérapie. La durée médiane de survie globale était de 36,3 mois et celle de survie sans événements de 24,1 mois. Les patients en situation de meilleure réponse à la chimiothérapie d'induction (complète ou partielle) avaient une meilleure probabilité de survie globale (respectivement à 12 et 24 mois, 24% contre 100% et 0% contre 80% ; $p < 10^{-7}$) (Figure 1).

Le Tableau 4 décrit la toxicité de la chimiothérapie d'induction par TPF et le Tableau 5 les facteurs prédictifs de cette toxicité. Il n'y a eu aucune anémie ni thrombopénie de grade 4 ni 5. Nous avons observé 20% d'anémies de grade 3, 9% de thrombopénie de grade ≥ 3 , 44% de neutropénies de grade ≥ 3 ($n = 25$) et 38% de neutropénies fébriles de grade ≥ 3 ($n = 21$), dont 4 de grade 5. L'âge était corrélé avec une augmentation du risque d'anémie ($p = 0,028$) et de thrombopénie ($p = 0,029$), de grade ≥ 3 , avec un risque majoré pour les personnes âgées de plus de 57 ans. Il a été mis en évidence un risque plus important de neutropénie de grade ≥ 3 en cas de perte de poids au cours de la chimiothérapie d'induction ($p = 0,022$), avec un seuil à 3,3% d'amaigrissement. Le stade tumoral, la localisation, l'indication de préservation et les différentes maladies associées des patients n'étaient significativement prédictifs d'hématotoxicité.

Le grade de néphrotoxicité a été établi en fonction du rapport de la créatininémie à la troisième cure sur la créatininémie à la première cure. Avec cette méthode, il y avait 39% de cas de toxicité rénale de grade 1 et 11% de grade 2. Il a été mis en évidence un risque plus important de néphrotoxicité en cas de perte de poids au cours de la chimiothérapie d'induction ($p = 0,019$).

Il existait également un risque plus important d'infection ($p = 0,035$) chez les patients ayant perdu du poids au moment du diagnostic en comparaison avec ceux ayant un poids stable. Ce risque d'infection était encore majoré en cas de perte de poids de plus de 10% au moment du diagnostic. Il existait également un risque plus important d'infection en cas de mise en place d'une alimentation entérale ($p = 0,05$).

Les nausées/vomissements, diarrhées et mucites de grade ≥ 3 étaient associés à une perte de poids au cours de la chimiothérapie d'induction ($p < 0,05$).

Le stade tumoral, la localisation, l'âge, l'indication de préservation et les différentes maladies associées n'étaient pas significativement prédictives de néphrotoxicité, infection, nausées/

La survenue d'une neutropénie ($p = 0,015$) et de nausées ($p = 0,0029$) de grade ≥ 3 à la première cure était prédictive de l'apparition de cette même toxicité lors des deuxième et troisième cures. En revanche, la survenue d'une anémie de grade ≥ 3 , d'une neutropénie fébrile, d'une thrombopénie de grade ≥ 3 , d'une infection, de vomissements, d'une diarrhée ou d'une mucite de grade ≥ 3 , n'augmentait pas le risque de une toxicité similaire aux cures suivantes.

Il y a eu 10,5% (IC95 [intervalle de confiance à 95 %] 2,5-18,5%) de décès ($n = 6$) au cours de la chimiothérapie d'induction par TPF. (3/19 pour les patients en situation de préservation laryngée, et 3/38 pour les patients inopérables). Quatre sont survenus après la première cure (trois neutropénies fébriles, dont une compliquée de colite avec perforation digestive et coagulation intravasculaire disséminée et une pneumopathie sans neutropénie). Un décès est survenu après la deuxième cure (étiologie non retrouvée) et un après la troisième cure (pneumopathie dans un contexte de neutropénie fébrile). Le sexe, l'âge, le stade tumoral, la localisation, l'état général, l'amaigrissement avant ou pendant le TPF et les différentes maladies associées n'étaient significativement prédictives de décès.

Discussion

La chimiothérapie d'induction par TPF pour les cancers des voies aérodigestives supérieures localement localement évolués présente une importante efficacité anti-tumorale, avec un taux de réponse globale de 75,5% dans notre étude, dont 28,1% complète. Ces taux semblent similaires à ceux de la littérature, allant de 44,5 à 81% pour la réponse globale et de 4 à 11% pour la réponse complète [14,30,32,33,38]. Cependant, il existe une toxicité également importante avec des taux de toxicité hématologique et non hématologique de grade ≥ 3 élevés et 10,5% de décès retrouvés dans notre étude. L'âge et le statut nutritionnel avant et pendant la chimiothérapie étaient les facteurs prédictifs les plus significativement associés à une toxicité de grade ≥ 3 . Il s'agit, à notre connaissance, de la seule étude qui s'intéressait spécifiquement à la toxicité de la chimiothérapie d'induction par TPF et à ses facteurs prédictifs. L'effectif de notre étude reste relativement faible (57 patients) mais représente une série de patients traités consécutivement dans une même institution, reflétant la routine clinique.

Nous avons inclus dans notre étude des patients recevant une chimiothérapie d'induction par TPF soit dans une stratégie de préservation laryngée, soit pour un cancer des voies aérodigestives supérieures localement inopérable. Cette population était donc hétérogène mais le focus principal de cette étude étant la toxicité du TPF, cela n'était pas un biais majeur à l'interprétation des résultats.

Nous avons constaté 10,5% de décès iatrogéniques chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction par TPF, pour un cancer des voies aérodigestives supérieures localement localement évolué, taux situé dans la fourchette haute de la littérature [14,30–33,38]. Cependant, vu le faible effectif de notre étude (57 patients), ce taux brut est à interpréter avec prudence, un seul décès en plus le faisant fluctuer de manière importante. L'intervalle de confiance à 95% était de 2,5-18,5%. De plus, nous réservons, dans notre

institution, la chimiothérapie d'induction par TPF dans les cancers des voies aérodigestives supérieures localement inopérables, aux patients atteints de tumeur rapidement évolutive et/ou très symptomatique avec des charges tumorales importantes. Il s'agit d'une population similaire à celle de l'essai du GORTEC 2007-02 avec un taux de décès de 6,7% [38].

Notre étude montre une corrélation entre le risque d'anémie et de thrombopénie de grade ≥ 3 , chez les personnes de plus de 57ans. Cependant, cette toxicité n'était pas majeure puisqu'il n'y avait aucun cas de grade 4 et l'âge ne doit peut-être pas être un critère restrictif de chimiothérapie d'induction en dessous de 70 ans. Dans la MACH-NC, il n'était pas retrouvé d'effet différentiel de l'âge sur la survie de la chimiothérapie d'induction [17].

Nous avons trouvé que le principal facteur significativement associé au risque de toxicité était la perte de poids au moment du diagnostic pour le risque d'infections de grade ≥ 3 et la perte de poids en cours de chimiothérapie d'induction par TPF pour le risque de neutropénie. Les nausées/vomissements, diarrhées et mucites de grade ≥ 3 étaient associés à une perte de poids au cours de la chimiothérapie d'induction ($p < 0,05$). Les patients atteints de cancer des ayant un fort risque de dénutrition du fait de leur intoxication éthyloalcoolique, mais aussi du fait des troubles de la déglutition ou de la limitation de l'ouverture buccale dont peut être responsable la tumeur elle-même [45–50]. Ce risque peut être majoré par les toxicités muqueuses et digestives propres au TPF. Il est donc particulièrement important de monitorer le statut nutritionnel des patients avant, puis tout au long du traitement [51–53]. Notre étude suggère que si le statut nutritionnel est tel que le patient a une perte de poids importante, nécessitant une alimentation entérale, ce n'est peut-être pas un bon candidat pour un traitement d'induction par TPF, du moins sans une phase de renutrition préalable. En effet, nous avons retrouvé qu'une alimentation entérale était associée à un risque majoré d'infection, et que ces patients avaient tendance à avoir une réponse moins bonne à la chimiothérapie d'induction. Nous n'avons pas fait de distinction entre alimentation entérale par gastrostomie

ou par sonde naso-gastrique en raison du faible effectif de notre étude. Cependant les données de la littérature ne montrent pas de différence significative, en termes de complications infectieuses, entre ces deux techniques [54–56]. Les risques infectieux liés à l'alimentation entérale peuvent être de deux types : tout d'abord il existe un risque de pneumopathie, soit par inhalation massive du soluté nutritif soit par inhalations occultes à répétition. D'autre part, il existe un risque d'infection directement lié à la pose de gastrostomie. Ainsi, si une gastrostomie est nécessaire avant le début du traitement, il est conseillé de retarder celui-ci de deux semaines pour obtenir une bonne cicatrisation et de prescrire un inhibiteur de la pompe à protons pendant la chimiothérapie d'induction pour prévenir les troubles de la cicatrisation (avis d'experts) [57].

Compte tenu des résultats de notre étude, il pourrait être intéressant dans une étude future d'étudier s'il existe un lien entre sarcopénie et toxicité de la chimiothérapie d'induction par TPF. Ces dernières années, plusieurs études ont montré que la sarcopénie était un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer [58]. Récemment, une étude a mis en évidence une corrélation entre sarcopénie et toxicité chez des patients recevant une chimioradiothérapie concomitante pour un cancer de la tête et du cou localement évolué [59]. La plupart des études sur la sarcopénie mesurent la masse musculaire squelettique (SMM) à l'aide d'une seule coupe de tomodensitométrie au niveau de la troisième vertèbre lombaire (L3) qui fournit une estimation précise de la masse musculaire totale lorsqu'elle est corrélée avec l'IRM du corps entier [60]. Une équipe a montré qu'il existait une forte corrélation entre la SMM au niveau L3 et au niveau de la troisième vertèbre cervicale (C3) [61]. Ainsi, une évaluation de la SMM chez les patients atteints de cancer de la tête et du cou serait envisageable sur les scanographies cervico-thoraciques réalisées dans le cadre du bilan diagnostique recommandé, sans coupes supplémentaires.

Conclusion

La place de la chimiothérapie d'induction par TPF dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures localement évolués reste à définir. Comme retrouvé dans la littérature, notre étude montre que la chimiothérapie d'induction par TPF présente une importante efficacité anti-tumorale (75% de réponses objectives) mais une importante morbidité avec 10,5% de décès iatrogéniques dans notre population très symptomatique avec une charge tumorale très importante. Le statut nutritionnel semble être un élément majeur à prendre en compte dans la décision thérapeutique. En effet, l'absence d'alimentation orale sans sonde en début de traitement était associée à une moins bonne réponse thérapeutique et le risque de toxicité était majoré en cas de perte de poids au moment du diagnostic et pendant le traitement.

Références bibliographiques

1. Biau J, Chautard E, Miroir J, Lapeyre M. [Radioresistance parameters in head and neck cancers and methods to radiosensitize]. *Cancer Radiother.* 2015;19:337-346; quiz 360-361, 363.
2. Shah JP, Tollefsen HR. Epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. Role of neck dissection in initial surgical treatment. *Am J Surg.* 1974;128:494-9.
3. Hawkins N. V. Panel discussion on glottic tumors. VIII. The treatment of glottic carcinoma: An analysis of 800 cases. *The Laryngoscope.* 2009;85:1485-93.
4. Jesse RH. The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. *The Laryngoscope.* 1975;85:1424-9.
5. Harwood AR, Rawlinson E. The quality of life of patients following treatment for laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:335-8.
6. McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG. Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1981;305:982-7.
7. Price LA, MacRae K, Hill BT. Integration of safe initial combination chemotherapy (without cisplatin) with a high response rate and local therapy for untreated stage III and IV epidermoid cancer of the head and neck: 5-year survival data. *Cancer Treat Rep.* 1983;67:535-9.
8. Stell PM, Dalby JE, Strickland P, Fraser JG, Bradley PJ, Flood LM. Sequential chemotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Radiol.* 1983;34:463-7.
9. Thyss A, Schneider M, Santini J, Caldani C, Vallicioni J, Chauvel P, et al. Induction chemotherapy with cis-platinum and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer.* 1986;54:755-60.
10. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324:1685-90.
11. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, et al. Phase III Trial of Initial Chemotherapy in Stage III or IV Head and Neck Cancers: a Study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:265-72.
12. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA, et al. Randomized Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy in Head and Neck Cancer: 10-Year Follow-Up. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1714-7.
13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.

14. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1695–704.
15. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705–15.
16. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100:33–40.
17. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4–14.
18. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJC, et al. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2013;31:2854–60.
19. Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:890–9.
20. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*. 1998;34:224–8.
21. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355:949–55.
22. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091–8.
23. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winkquist EW, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Onco*. 2009;20:921–7.
24. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:142–52.
25. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012;23:2708–14.
26. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:498–506.

27. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, \pm Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108.
28. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Long term results of TAX324, a randomized phase III trial of sequential therapy with TPF versus PF in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Lancet Oncol.* 2011;12:153–9.
29. Qin H, Luo J, Zhu Y-P, Xie H-L, Yang W-Q, Lei W-B. Combination of Taxanes, Cisplatin and Fluorouracil as Induction Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2012;7:e51526.
30. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol.* 2010;21:1515–22.
31. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:257–64.
32. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:216–25.
33. Takácsi-Nagy Z, Hitre E, Remenáár É, Oberna F, Polgár C, Major T, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III–IV unresectable head and neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 2015;191:635–41.
34. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol.* 2016;118:238–43.
35. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Patients With N2 or N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2735–43.
36. Huguet F, Schick U, Pointreau Y. Place de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : contre. *Cancer/Radiothérapie.* 2017;21:510–4.
37. Pointreau Y, Schick U, Huguet F. Place et intérêt de la chimiothérapie d'induction des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie.* 2017;21:505–9.
38. Geoffrois L, Martin L, Garaud P, De Raucourt D, Miny J, Maingon P, et al. Induction docetaxel platinum 5-FU (TPF) followed by cetuximab-radiotherapy (cetux-RT) versus concurrent chemo-radiotherapy (CT/RT) in patients with N2b/c-N3 non operated stage III-IV

squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN): Results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:6000–6000.

39. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8636–45.
40. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2013;31:853–9.
41. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017;28:2206–12.
42. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187–205.
43. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:2433–53.
44. Kwiatkowski F, Girard M, Hacene K, Berlie J. Sem : un outil de gestion informatique et statistique adapté à la recherche en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. 2000;87:715–21.
45. Bachmann P, Quilliot D. Faut-il prévenir ou traiter la dénutrition associée aux cancers ORL, quand et comment ? *Nutr Clin Métabolisme*. 2014;28:73–8.
46. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. 2010;102:966–71.
47. Righini CA, Timi N, Junet P, Bertolo A, Reyt E, Atallah I. Évaluation du statut nutritionnel, lors du diagnostic, des patients traités pour un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS). *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2013;130:8–14.
48. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, Laan BFAM van der, Oort RP van, Roodenburg JLN. Critical weight loss in head and neck cancer—prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *Support Care Cancer*. 2007;15:1045–50.
49. Nitenberg G, Raynard B, Antoun S. Physiopathologie de la dénutrition chez le cancéreux. *Nutr Clin Métabolisme*. 1997;11:364–72.
50. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, Catania G, Zanini MP, Timmins F, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer*. 2017;25:1699–712.
51. Capuano Giorgio, Grosso Alessandra, Gentile Pier Carlo, Battista Michele, Bianciardi Federico, Di Palma Annamaria, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with

- head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head Neck*. 2008;30:503–8.
52. Prevost V, Joubert C, Heutte N, Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131:113–20.
53. Mangar S, Slevin N, Mais K, Sykes A. Evaluating predictive factors for determining enteral nutrition in patients receiving radical radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective review. *Radiother Oncol*. 2006;78:152–8.
54. Gomes CAR, Andriolo RB, Bennett C, Lustosa SAS, Matos D, Waisberg DR, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD008096.
55. Park RH, Allison MC, Lang J, Spence E, Morris AJ, Danesh BJ, et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *BMJ*. 1992;304:1406–9.
56. Baeten C, Hoefnagels J. Feeding via Nasogastric Tube or Percutaneous Endoscopic Gastrostomy a Comparison. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:95–8.
57. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012;26:151–8.
58. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;57:58–67.
59. Wendrich AW, Swartz JE, Bril SI, Wegner I, de Graeff A, Smid EJ, et al. Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017;71:26–33.
60. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge M-P, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004;97:2333–8.
61. Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, Smid EJ, Swart KMA, de Bree R, et al. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2016;62:28–33.

Tableau 1. Caractéristiques des 57 patients pris en charge par chimiothérapie d'induction par TPF pour un cancer des voies aéro-digestives localement évolué

<i>Sexe – n (%)</i>	Homme	47 (83%)
	Femme	10 (17%)
<i>Age – moyenne [min-max]</i>		56 [40-71]
<i>Indice de performance selon l’OMS – n (%)</i>	0	25 (44%)
	1	29 (51%)
	2	3 (5%)
<i>Intoxication éthylo-tabagique – n (%)</i>	Oui	45 (79%)
	Non	12 (21%)
<i>Autres maladies associées – n (%)</i>	ATCD hépatiques	2 (4%)
	Diabète	5 (9%)
	HTA	7 (12%)
	Cardiopathie ischémique	2 (4%)
	AOMI	5 (9%)
	BPCO	4 (7%)
<i>Histologie – n (%)</i>	Carcinomes épidermoïdes	51 (90%)
	Adénocarcinomes	6 (10%)
<i>Localisation – n (%)</i>	Cavité orale	3 (5%)
	Oropharynx	14 (25%)
	Naso-sinus	5 (9%)
	Nasopharynx	4 (7%)
	Hypopharynx	4 (7%)
	Larynx	27 (47%)
<i>Préservation laryngée – n (%)</i>		19 (33%)
<i>Stade tumoral – n (%)</i>	III	18 (32%)
	IVA	27 (47%)
	IVB	12 (21%)
<i>Taille tumorale – n (%)</i>	T1	1 (2%)
	T2	7 (12%)
	T3	28 (49%)
	T4	21 (37%)
<i>Statut ganglionnaire – n (%)</i>	N0	14 (25%)
	N1	7 (12%)
	N2a	3 (5%)
	N2b	7 (12%)
	N2c	15 (26%)
	N3	11 (19%)
<i>Amaigrissement – médiane [IC-95%]</i>		3,6% [2,78 ; 6,08]
<i>Albumine – médiane [IC-95%]</i>		37,9 [35,8 ; 39,0]
<i>Alimentation orale possible au diagnostic – n (%)</i>	Oui	40 (70%)
	Non	17 (30%)

*TPF = docétaxel, cisplatine, 5-fluoro-uracile ; ATCD : antécédents.

Tableau 2. Modalités de réalisation de l'ensemble de la séquence thérapeutique pour les 57 patients pris en charge par chimiothérapie d'induction par TPF pour un cancer des voies aéro-digestives localement évolué

Chimiothérapie d'induction selon le schéma TPF	
<i>Nombre de cures – n (%)</i>	
4	3 (5%)
3	39 (68%)
2	8 (14%)
1	7 (12%)
<i>Patients ayant reçu l'intégralité de la chimiothérapie d'induction – n (%)</i>	
31 (54%)	
<i>Modifications du protocole de chimiothérapie d'induction – n (%)</i>	
Interruptions	12 (21%)
Reports	6 (11%)
Diminutions de doses	10 (18%)
Radiothérapie	
<i>Délai entre la fin de l'induction et le début de la radiothérapie – médiane [min-max]</i>	36 jours [24-107]
<i>Etalement – médiane [min-max]</i>	50 jours [27-72]
<i>Technique – n (%)</i>	
RCMI*	39 (76,5%)
Conformationnelle	12 (23,5%)
<i>Interruption – n (%)</i>	1 (2,0%)
<i>Radio-chimiothérapie concomitante (hors préservations laryngées et irradiations post-opératoires) – n (%)</i>	32 (56,1%)
<i>Chimiothérapie potentialisatrice – n (%)</i>	
Carboplatine AUC (Area Under Curve)1.5/semaine pendant sept semaines	19 (59%)
Cisplatine 40mg/m ² /semaine pendant	11 (34%)
Cetuximab dose de charge de 400mg/m ² à j8 puis 250mg/m ² /semaine pendant sept semaines	2 (6%)
<i>Interruptions chimiothérapie potentialisatrice – n (%)</i>	
Carboplatine	10 (31%)
Cisplatine	5 (16%)
Cetuximab	1 (3%)
Patients ayant reçu l'intégralité du traitement	14 (25%)

*RCMI = radiothérapie avec modulation d'intensité

Tableau 3. Evaluation de la réponse des 57 patients pris en charge par chimiothérapie d'induction par TPF pour un cancer des voies aéro-digestives localement évolué.

<i>Après TPF – n (%)</i>	
Réponse complète	16 (28%)
Réponse partielle	27 (47%)
Stabilité	4 (7%)
Réponse discordante	1 (2%)
Progression	1 (2%)
<i>Après radiothérapie – n (%)</i>	
Réponse complète	36 (72%)
Réponse partielle	1 (2%)
Stabilité	6 (12%)
Progression	6 (12%)
<i>Au cours du suivi – n (%)</i>	
Réponse complète	27 (55%)
Progression	13 (27%)
Rechute	9 (18%)
<i>Localisation de la rechute – n (%)</i>	
Locale	5 (23,8%)
Locale et ganglionnaire	7 (33,3%)
Ganglionnaire	4 (19,0%)
Locale et métastatique	1 (4,8%)
Ganglionnaire et métastatique	2 (9,5%)
Métastatique	2 (9,5%)

Tableau 4. Toxicité de la chimiothérapie d'induction par TPF des 57 patients pris en charge pour un cancer des voies aéro-digestives localement évolué. Toxicité évaluée selon la *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) V4.0*.

	Grade \geq 3	Grade 4	Grade 5
Anémie	11 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Neutropénie	25 (44%)	18 (32%)	0 (0%)
Neutropénie fébrile	22 (38%)	0 (0%)	4 (7%)
Thrombopénie	5 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Infection	27 (47%)	0 (0%)	1 (2%)
Nausées/vomissements	13 (23%)	0 (0%)	0 (0%)
Mucite	11 (19%)	1 (2%)	0 (0%)
Diarhée	10 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Néphrotoxicité	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hémorragie digestive	5 (9%)	3 (5%)	1 (2%)

	Nephrotoxicité		Anémie	Neutropénie		Neutropénie fébrile		Thrombopénie	Infection	Décès
	Tous grades	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Age plus élevé	0,09	0,03	0,03	ns	ns	ns	0,03	ns	ns	ns
Sexe féminin	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Localisation tumorale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Stade T plus élevé	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Stade N plus élevé	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Stade T+N plus élevé	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,03	ns	ns	ns
Tabac/Alcool	ns	ns	ns	0,09	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Hépatopathies	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Diabète	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
HTA	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Cardiopathies	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
BPCO	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Etat général moins conservé	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
amaigrissement avant TPF	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,04	ns	ns
amaigrissement pendant TPF	0,02	ns	ns	0,02	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Sonde d'alimentation présente	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,06	ns	ns

Tableau 5. Facteurs prédictifs de toxicité de la chimiothérapie d'induction par TPF des 57 patients pris en charge pour un cancer des voies aéro-digestives localement évolué. Toxicité évaluée selon la *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) V4.0.*

Légende des figures

Figure 1. Survie globale des 57 patients pris en charge par chimiothérapie d'induction par TPF pour un cancer des voies aéro-digestives localement évolué en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction.

